

Az előrehaladott szájüregi rákok kombinált kezelésének értékelése és problematikája a sebészet- és kemoterápia tükrében

A Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanácsának szíves és megtisztelő felkérésére az alábbiakban foglalom össze Dr. Olasz Lajos akadémiai doktori disszertációjáról alkotott véleményemet.

Általános értékelés

Az értekezés 83 oldal terjedelmű, szerkezeti felosztásában az előírt követelményeknek megfelel. Az értekezésben közöltek jobb érthetőségét 18 táblázat, 27 sematikus és színes ábra biztosítja. A disszertáció alapjául 11 első szerződés dolgozat (3 magyar, 8 angol) szolgál, melyeknek IF értéke 16,532; ami mintegy kétszerese a vele szemben támasztott minimális értéknek. Ezen dolgozatok egyértelműen bizonyítják, hogy az értekezésben foglaltak, a pályázó önálló tudományos tevékenységének terméke. A publikációk a címben megfogalmazottaknak megfelelő szakfolyóiratokban jelentek meg.

Az értekezéshez 178 irodalmi hivatkozás tartozik, döntő többségük angol nyelvű, melyeket magyar publikációk egészítenek ki. A hivatkozások nagy többsége friss, korszerű információkat tartalmaz, melyekhez néhány alap információt biztosító régebbi publikáció csatlakozik.

A pályázó által választott téma aktualitása megkérdőjelezhetetlen. az orális carcinómák nagyon jelentős helyet foglalnak el a fej-nyak rákok között, melyeknek incidenciája drámai növekedést mutatott az elmúlt évtizedekben. A másik neuralgikus pontja ennek a beteganyagnak az előrehaladott stádiumú betegek magas, ötven százalék feletti aránya, akiknek túlélési prognózisa az alkalmazott modern kezelések ellenére még ma is kedvezőtlen.

Részletes értékelés

A pályázó értekezésének egyik vonulatában az orális carcinómák előrehaladott, de reszekábilis stádiumának sebészi kezelésével és azt kiegészítő indukciós kemoterápiájával, másik vonulatában pedig a faciális területnek, a pályázó által kidolgozott, új rekonstrukciós műtéteivel foglalkozik.

A bevezető részben a pályázó összehasonlítja a nemzetközi és hazai incidencia adatait, amivel megalapozza az értekezés témaválasztásának aktualitását, fontosságát, mivel eszerint Európában, Magyarország áll az első helyen. A következő onkoterápiákról szóló fejezetben áttekintést ad a sebészi-, radio-, kemo- és kemoradioterápiák alkalmazásának elméleti- és gyakorlati kérdéseiről, előnyeiről és hátrányairól. Ez az első két fejezet indokolja, hogy a pályázó miért az előrehaladott, de reszekábilis esetek kombinált kezelésével foglalkozik.

A két első fejezet megfelelő alapot biztosít a célkitűzésekben megfogalmazottaknak. Olyan vizsgálatokat fogalmaz meg, melyeket azideig nem, vagy csak alig érintett a szakirodalom, de amelyek jelentősen befolyásolják a kemoterápiás- és kombinált kezelések eredményeit (így például különböző intézmények eredményeinek összehasonlíthatóságát), másrészt a viszonylag ritkán előforduló, de nagyon súlyos és kiterjedt primer- valamint szövődmények miatti szövetdefektusok műtéti megoldására esztétikus és biztonságos műtéti megoldást próbál kidolgozni.

A következő fejezetben a kombinált onkoterápiás kezeléseket két kemoterápiás protokoll szerinti csoportban vizsgálta, melyek alkiláló (cisplatin, mitolactol) és nem alkiláló szerkombinációt tartalmaztak. A vizsgálatok a klinikai és hisztológiai regressziót, valamint a regressziót ölelték fel. A betegeket több évig követték és az eredményeket statisztikailag analizálták. A legfontosabb megállapítás az alkiláló szerek által kiváltott, szignifikánsan magasabb, késői metasztázis recidíva aránya volt.

A pályázó vizsgálta a recidíva jelentkezése szempontjából fontos mutató, a műtéti széli érintettség, indukciós kemoterápia utáni alakulását klinikai és hisztológiai vizsgálatokkal. Megállapította, hogy a regresszió mértékével arányosan csökken az érintett reszekciós szélen a tumoros érintettség.

Az értekezés fontos része a metasztázis jelenlétének vagy hiányának hatása a kemoterápiás regresszióra, a műtét utáni recidívák számára és lokalizációjára. Az eredmények szignifikáns különbséget mutattak minden vizsgált paraméterben az áttétes folyamatok hátrányára. A kapott eredmények lehetővé teszik az eddigiekhez képest homogénebb betegcsoportok összehasonlítását kemoterápiás kezeléseknél és így a reálisabb értékelést, valamint következtetések levonását, akár több, egymástól távoli központok esetén is.

A radikális reszekciók utáni kedvezőtlen funkcionális és esztétikai rekonstrukciók, perzisztáló szövethiányos, szövődményes állapotok perifériára szorítják és antiszociális helyzetbe hozzák a betegeket. Ennek az állapotnak az elkerülése nem csak személyi, de állampolgári érdek is.

Az értekezés másik fő vonulatát, egyrészt a reszekciós műtétek után viszonylag csekély (3,5) százalékban kialakuló, de igen súlyos, nehezen kezelhető szövődménynek, az oro-pharyngocutan fistulának új műtéti megoldása adja. A másik fő rész, új műtéti módszer kialakítása a kiterjesztett reszekciók utáni áthatoló, nagy arcdefektusok komoly sebészi kihívásokat jelentő rekonstrukciójára.

A pályázó korábban hasonló célokra nem használt platysma alapú nyaki-faciális transzpozíciós myocutan lebenyeket használt ezen rekonstrukcióknál szükséges kettős lebenyek külső tagjaként. A platysma lebenyeket kombinálta a műtéti helyzet alapján nyelezett- vagy szabad lebenyekkel. A jelölt által bevezetett műtéti megoldások, a korábbiakkal szemben biztonságosabbak és esztétikusabbak, ugyanakkor kisebb műtéti megterhelést és gyorsabb felgyógyulást eredményeznek. Az új műtéti megoldásai közben az Owens (m.sternocleidomastoideus+platysma) lebenyt is módosította.

A megbeszélés részben a pályázó az általa, a célkitűzésekben megfogalmazott és vizsgálatait során kapott új eredményeket ütközteti a nemzetközi szakirodalomban foglaltakkal. A jelölt megállapításai, eredményei, újításai az elfogadott- és gyakorolt nemzetközi standardokkal nincsenek ellentmondásban, azokat kiegészítik, előnyösen módosítják és új információkkal gazdagítják.

Kérdéseim a következők:

- 1) A bevezető részben miért nem foglalkozik az etiológiával?
- 2) Az mRNS (7. oldal) micro vagy messenger RNS-t jelent?
- 3) A biológiai terápia kimaradt a részletes ismertetésből, igaz a kemoradioterápia címszó alatt egy bekezdés foglalkozik vele.
- 4) A 9. táblázatban a „fistulazárás külső lebenytípusa” a helyes kifejezés.
- 5) A 15. és 16. ábrák felcseréltek.
- 6) A 16. táblázatból hiányzik a pontosítás, miszerint a preoperatív kezelés csak a pályázó betegeinél történt, ami jobban értékelhetővé tette volna a táblázatot, igaz ez később a megbeszélés részben szerepel.
- 7) Milyen szöveteket használ fel rekonstrukcióra oro-pharyngocutan fistulák zárása esetén akkor, ha a közvetlen környezetből vett szövetek hegesek?
- 8) A helyi lebenyek indikációs köre lényegesen szűkebb, mint a microvascularis anastomozissal átültetett lebenyeké, vagy a miocutan lebenyeké. Milyen esetekben használta a szerző ezeket a lebenyeket? Az általa használt közvetlen környezetből vett lebenyek alkalmazásának milyen körülmények szabnak gátat?

Új eredménynek fogadom el:

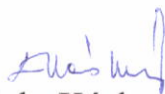
1. A szerző megállapítja, hogy a neoadjuváns kezelésben alkalmazott alkiláló gyógyszerek esetén gyakoribb a regionális metasztatizálás, mint a VBM kezelés után.
2. A neoadjuváns kemoterápia hatékonyabb abban az esetben, ha nincs kimutatható nyirokcsomó áttét.
3. Az oro-pharyngocutan fistulák zárása esetén megadott indikációban előnyösebb lehet a közvetlen környezetből preparált lebeny alkalmazása az arcdefektusok zárására, mint a távoli bőr-fascia lebeny szabad transzplantációja.

Összefoglalás:

A szerző témaválasztása aktuális és nagy jelentőségű. A fej-nyaki rosszindulatú daganatok komplex kezelését nagy beteganyag feldolgozása során szerzett tapasztalatok felhasználása alapján értékeli, és egészíti ki. Munkája tipikusan transzlációs kutatás, amelynek eredményeit rangos nemzetközi folyóiratokban is publikálta. Az új eredmények a betegellátásban közvetlenül hasznosíthatóak.

A disszertációt mind tartalmi, mind formai szempontból vitára alkalmasnak találom, és a feltett kérdések helyes megválaszolása esetén elfogadásra, ill. az MTA doktori címének megadására javaslom.

Budapest, 2013. március 12.



Prof. dr. Kásler Miklós
az MTA doktora